

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-135718

(43)Date of publication of application : 29.05.1989

---

(51)Int.Cl. A61K 31/41  
// C07D293/10

---

(21)Application number : 62-289648

(71)Applicant : A NATTERMANN & CIE GMBH  
DAI ICHI SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 18.11.1987

(72)Inventor : OZAWA SEIICHI  
TSUKADA HISASHI  
MASAYASU HIROYUKI  
MICHAEL JOHN PALUMHAM

---

**(54) THERAPEUTIC AGENT FOR RADIATION DAMAGE****(57)Abstract:**

**PURPOSE:** To obtain a therapeutic agent for radiation damage low in toxicity, high in safety free from adverse effect, having preventing and treating effects on radiation disorder, containing a 2-phenyl-1,2-benzisoxaselenazole-3(2H)-one (A for short).

**CONSTITUTION:** This therapeutic agent contains the compound A and its physiologically permissible salt. The compound A has preventing and treating effects on radiation disorder such as acute atomic bomb casualty and chronic atomic bomb casualty, radiation disorder-related gastrointestinal disturbance, hematopoietic dysfunction, immunological function disorder and carcinogenesis. The compound A is combined with an excipient, a binder, a disintegrator, etc., and pharmaceutically manufactured into tablet, capsule, powder, granule, syrup, injection, etc. The compound is orally or parenterally administered usually. A dose is 100-2,000mg/day, preferably 200-1,000mg/day per adult daily.

---

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑫ Int. Cl.<sup>4</sup>  
A 61 K 31/41  
// C 07 D 293/10

識別記号  
AGZ

庁内整理番号  
7375-4C  
7431-4C

⑬ 公開 平成1年(1989)5月29日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑭ 発明の名称 放射線障害治療剤

⑮ 特 願 昭62-289648

⑯ 出 願 昭62(1987)11月18日

⑰ 発 明 者 小 沢 誠 一 東京都中央区八丁堀2丁目8番5号 第一製薬株式会社内  
⑱ 発 明 者 塚 田 恒 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究  
所内  
⑲ 出 願 人 アー・ナターマン ウ ドイツ連邦共和国、デー-5000 ケルン30, ナターマンア  
ント コンパニー ゲ レー 1  
ゼルシャフト ミット  
ベシユレンクテルハ  
フツング  
⑳ 出 願 人 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号  
㉑ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外4名  
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

放射線障害治療剤

2. 特許請求の範囲

1,2-フェニル-1,2-ベンゾイソセリナゾール  
-3(2H)-オンまたはその生理学的許容塩を含有する放射線障害の予防および治療剤

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、1,2-フェニル-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン(以下、化合物Aと称す)又はその生理学的許容塩を含有する放射線障害の予防及び治療剤に関する。

(従来の技術)

放射線障害の予防に関しては、放射線の被曝を避ける消極的方法が基本である。そして、実験的には生体内の酸素を欠乏させると放射線障害が予防されることが知られている。しかし、このような方法は実際には用いることが出来ない。

又、システアミン誘導体のなかには放射線障害

の予防作用を示す誘導体がある。しかしながら、これらの化合物は毒性面で十分満足できるものではない。従って、放射線障害については、治療効果に優れ且つ安全性の高い薬剤の開発が望まれている。

又、化合物Aが有する作用としてはグルタチオンペルオキシダーゼ様抗酸化作用および抗炎症作用が知られている(バイオケミカル、ファーマコロジーVol.33 NO.20 3235-3239, 3241-3245(1984))。しかしながら、これらの作用は放射線障害の予防および治療に直接結びつくものではない。(発明が解決しようとする問題点)

本発明者らは、新規な放射線障害の予防及び治療剤を開発すべく鋭意検討した結果、化合物Aが優れた放射線障害の予防及び治療効果を有することを見出し、本発明を完成した。

(発明の構成)

本発明は、化合物A又はその生理学的許容塩を含有する放射線障害の予防及び治療剤に関するものである。

本発明にかかわる放射線障害としては急性原爆症および慢性原爆症等をあげることができ、該障害の具体例としては放射線障害にかかわる消化管障害、造血機能障害、免疫機能障害、発癌等をあげることができる。

本発明の医薬にかかわる製剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、注射剤等をあげることができ、これらの製剤は化合物Aに賦形剤、結合剤、崩壊剤、溶解剤等の添加剤を組み合わせて公知の製剤技術を用いることにより製造することができる。製剤の具体的処方例を以下に示す。

| 錠剤：           |        |
|---------------|--------|
| 化合物A          | 50 mg  |
| カルボキシメチルセルロース | 25 mg  |
| でんぷん          | 5 mg   |
| 結晶セルロース       | 40 mg  |
| ステアリン酸マグネシウム  | 2 mg   |
| <hr/>         |        |
| 計             | 122 mg |

死亡率を有意に抑制した。従って、化合物Aは放射線障害の予防及び治療剤として優れ且つ安全性の高い化合物である。

以下、本発明を更に実施例により説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

#### 実施例

##### 放射線照射に伴う死亡率に対する化合物Aの効果

雌性BDF<sub>1</sub>マウス（日本チャールスリバー社、8週令）に化合物Aの0.5%カルボキシメチルセルロース懸濁液を30mg/kgまたは300mg/kgの投与量で経口ゾンデを用い24時間間隔で2回強制的に経口投与した。対照群には0.5%カルボキシメチルセルロース液（以下、0.5%CMC）のみを強制的に経口投与した。2回目の投与直後に600RのX線をマウスに照射し、以後毎日生死を判定した。試験は1群6匹で行なった。結果を表-1に示した。

化合物Aは通常経口又は非経口投与され、その投与量は、経口投与の場合成人1人当たり100～2000mg/日、好ましくは200～1000mg/日の範囲であり、患者の症状に応じて適宜増減すればよい。

化合物Aの毒性は、マウスおよびラットに経口又は腹腔内投与で検討した結果、下記のLD<sub>50</sub>(mg/kg)値で示されているように極めて低毒性のものであり、又高用量投与時の所見についても副作用的に問題となるものはなら認められなかった。

表1 急性毒性

| 動物種 | 投与経路 | LD <sub>50</sub> (mg/kg) |
|-----|------|--------------------------|
| マウス | p.o. | > 6810                   |
|     | i.p. | 740                      |
| ラット | p.o. | > 6810                   |
|     | i.p. | 580                      |

#### (発明の効果)

化合物Aは放射線照射モデルにおけるマウスの

表-1

|                     | X線照射後生存率 |     |     |      |      |
|---------------------|----------|-----|-----|------|------|
|                     | 6日       | 8日  | 10日 | 12日  | 18日  |
| 0.5% CMC<br>投与群     | 6/6      | 3/6 | 1/6 | 0/6  | 0/6  |
| 化合物A<br>300mg/kg投与群 | 5/6      | 4/6 | 4/6 | *4/6 | *4/6 |

\*：X線照射12日及び18日目の0.5% CMC投与群と化合物A 300mg/kg投与群とにおいて、Fischerの直接検定法を用い検定した結果、6%の危険率で有意差を認めた。

上記の結果から明らかなように対照群（0.5% CMC投与群）では12日目に全匹死亡したが300mg/kg投与した群では6匹中4匹生存していた。従って、化合物Aが優れた放射線防護効果、即ち、放射線障害の予防及び治療効果を有することが確認された。

第1頁の続き

|      |                    |                                        |
|------|--------------------|----------------------------------------|
| ⑦発明者 | 政安 裕之              | 東京都中央区八丁堀2丁目8番5号 第一製薬株式会社内             |
| ⑧発明者 | ミヒヤエル ヨーン<br>パルンハム | ドイツ連邦共和国、デー-5020 プルハイム アウリケル<br>ベーク 92 |